

*Raport științific*

*privind implementarea proiectului*

## **Contract 552 PED/2020**

**Simulator sedare pacient pentru dozarea  
optimă și personalizată a medicamentelor  
în anestezia generală**

**Rezumat:** În cadrul Etapei 1 de implementare a grantului de cercetare a fost definit un protocol pentru determinarea prezenței/absenței durerii folosind un prototip hardware care înregistrează valorile impedanței pielii, în cadrul Activității 1.1. Protocolul definit urmărește schimbări ale nocicepției folosind stimul termal, constând în scufundarea mâinii voluntarului în apă cu gheață, păstrând o temperatură constantă de 16°C. Protocolul constă în scufundarea repetată în mediul rece pe un interval de 6 minute. În Activitatea 1.2. s-a efectuat testul termal pe 8 voluntari de vârstă, sex, greutate și înălțimi diferite. Au fost înregistrate date experimentale atât pentru prezența cât și pentru absența durerii, care mai apoi au fost procesate și trasate în diagrame frecvențiale. Se poate observa că există o diferență evidentă între prezența și absența stimulului dureros, validând metodologia propusă.

## **ETAPA 1**

### **Activitatea 1.1. Definirea protocolului pentru alternarea absentei/prezenței stimulului de durere (stimul termal)**

Conform ultimelor studii disponibile, durerea este identificată de American Pain Society (APS) ca fiind al 5 lea indicator vital în studiul bolilor și diagnosticelor alături de temperatură, tensiune arterială, puls și rata respirației [1, 2]. Înregistrarea valorilor pentru durere este un pas înainte pentru obiectivizarea senzației analgezice. Deși clinicienii dețin cunoștințele fundamentale pentru a determina tratamentul durerii pe baza cauzelor recunoscute/identificate la pacient prin mecanisme fiziopatologice ale durerii, este necesară o scală obiectivă și eficientă pentru a depăși deficiențele în extragerea nivelului durerii în medii complexe precum unități de terapie intensivă, post-operatorii și post-anestezie. Categorizarea durerii este un instrument care facilitează evaluarea și tratamentul durerii. Durerea poate fi clasificată după [3]:

- Termeni temporali [4]: durere acută, durere cronică, durere subacută, durere acută recurentă.
- Termeni mecanici/etiologici [3]: Durere nociceptivă (durere somatică superficială, durere somatică profundă, durere viscerală), durere neuropatică (mononeuropatii și polineuropatii dureroase, durere de deaferentare, durere întreținută simpatic, durere centrală).
- Patologii existente [3]: Durere non-canceroasă (CNCP), Durere cancrinoasă.

- Intensitatea durerii [5]: ușoară, moderată și severă (în funcție de durerea non-canceroasă), incapacitantă și copleșitoare (pentru durerea canceroasă).
- Caracterizări [5]: durere intermitentă, durere intratabilă, durere lancinantă, durere referită, durere arzătoare și durere ușoară/cronică.
- Diagnostiche medicale [3]: durere fantomă, durere canceroasă, durere vasculară, durere artritică, durere nervoasă, durere musculară, fibromialgie, durere miofascială, durere întreținută simpatice și sindrom de durere regională complexă.
- Termeni anatomici de percepție [3]: dureri de cap, dureri de spate, dureri de gât, dureri faciale, dureri de membre, dureri abdominale, dureri de dinți, musculo-scheletice, neurologice și vasculare etc.
- Sursa/originea durerii [3]: durere centrală originară în măduva spinării sau creier, durere periferică.
- Termeni psihiatrice/psihogenici [4]: durere psihosomatică (“all-in-the-head”) etc.

Evaluarea obiectivă a durerii trebuie să ia în considerare factorii fiziologici, psihologici și de mediu pentru a indica cu exactitate existența durerii. Instrumentele de evaluare nociceptivă trebuie să ofere pacientului siguranță, eficiență și înregistrarea corectă al nivelului durerii, împreună cu o terapie adecvată la răspunsul pacientului [6], oferind un cadru personalizat de management al durerii. Abordările existente pentru evaluarea nivelului durerii includ scale de autoevaluare verbale și numerice, scale de observare comportamentală și răspunsuri fiziologice. Instrumentele subiective realizate de profesioniștii din domeniul sănătății pentru a evalua durerea sunt: Verbal Rating Scales (VRSs), Numerical Rating Scales (NRSs), Visual Analog Scales (VASs), Faces pain scales, McGill Pain Questionnaire, Behavioral Pain Scale (BPS), Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT).

În ciuda eforturilor mari care au fost depuse în ultimele decenii pentru a găsi modalități adecvate de a măsura în mod obiectiv nivelul durerii la pacienți și modul în care medicamentele anestezice afectează răspunsul pacientului, nu există standarde prestabilite pentru evaluarea echilibrului nocicepție/anti-nocicepție [7].

În zilele noastre, sunt disponibile o varietate de sisteme de monitorizare pentru a oferi o modalitate eficientă de a evalua durerea în timp (cvasi)real. Unele dintre ele au fost comercializate în ultimul deceniu, deși nu sunt utilizate pe scară largă în spitale de către medici din cauza lipsei de încredere. Tehnologiile obiective existente pentru evaluarea durerii în evaluarea clinică sunt:

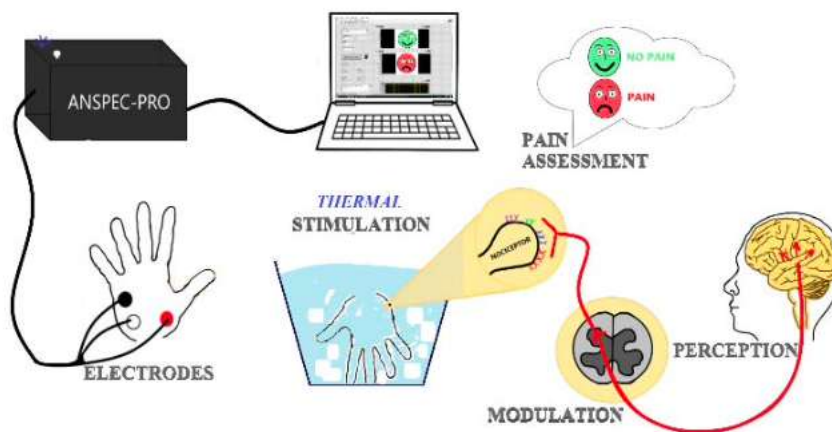
- Med-Storm Pain Monitor (Med-Storm Innovation, Oslo, Norvegia) - măsurători bazate pe conductanța pielii [8].
- Monitor PMD200 (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Yishai, Israel) - înregistrează semnale fiziologice multiple legate de durere [9].
- AlgiScan (IDMed, Marsilia, Franța) - bazat pe tehnologia pupilometriei [10].
- Sistemul de monitorizare Bispectral Index™ (BISTM, ASPECT Medical Systems, Newton, MA) - monitorizează profunzimea anesteziei [11].
- Monitor NeuroSENSE® (NeuroWave, Cleveland Heights, OH, SUA) - integrează tehnologia WAVCNS (Wavelet Anesthetic Value for Central Nervous System) care reacționează instantaneu la modificările stării pacientului [12].
- Modulul GE Entropy™ (GE Healthcare Helsinki, Finlanda) - monitorizează starea creierului prin achiziția de date a semnalelor electroencefalograf (EEG) și electromiograf frontal (FEMG) [13].
- Indicele pletismografic chirurgical (SPI) (GE Healthcare, Helsinki, Finlanda) - reflectă activitatea simpatică a sistemului nervos autonom [13].
- Monitorul Indexului Nocicepției Analgeziei (ANI) (Mdoloris Medical Systems, Lille, Franța) - bazat pe indicele de variabilitate a frecvenței cardiace (HRV) [14].

O altă modalitate de diseminare a durerii este printr-un prototip al dispozitivului ANSPEC-PRO, creat în cadrul Grupului de Cercetare DySC (Dynamical Systems and Control) de la Universitatea Ghent (partener UTCN). ANSPEC-PRO este un dispozitiv de măsurare pentru monitorizarea continuă a modificărilor impedanței pielii în funcție de un stimul aplicat. Abordarea se bazează pe ideea că un stimul al durerii poate fi detectat dintr-o modificare a impedanței pielii în funcție de timp și frecvență. Alterarea compoziției matricei fluidului extracelular pe calea nociceptorilor facilitează comunicarea canalului electro-chimic. Variabilitatea electrică a purtătorului electric de-a lungul căii de semnalizare, apărut prin stimularea mecanică a

nociceptorilor, afectează răspunsul pielii în funcție de valorile impedanței. Pe baza acestei ipoteze, a fost dezvoltat dispozitivul ANSPEC-PRO. Detaliile au fost publicate în [15].

Semnalul de excitație este un semnal multisinus cu 29 de componente în intervalul de frecvență 100-1500 Hz, cu increment de 50Hz. Acest semnal este trimis voluntarului, apoi se înregistrează valoarea semnalului de ieșire. Frecvența de eșantionare este de 15 KHz. Semnalul multisinus este trimis cu o amplitudine de 0,2 mA (de 5 ori mai mic decât maximum permis pentru siguranța pacientului). Având în vedere că intrarea este de tip sinusoidal, impedanța este un număr complex dependent de frecvență. Tehnici existente de filtrare a parodogramei (spectrul de putere) au fost aplicate, fără intervale de suprapunere, prin funcția Blackman implementată în mediul Matlab [16]. Impedanța este apoi evaluată în fiecare minut din fluxul de date online și trasată în funcție de frecvență, obținând un răspuns frecvențial fie sub formă complexă (părți reale și imaginare), fie sub formă de diagramă Bode (magnitudine și fază).

ANSPEC-PRO poate măsura durere indusă prin stimulare termică, chimică și mecanică la animale și la oameni. A fost conceput un protocol pentru a evalua proprietățile biologice ale pielii în evaluarea durerii, prin evocarea durerii în corpul uman cu stimul termal (test de imersie în apă cu gheață). O diagramă al întregului concept este prezentată în Fig.1.



*Fig. 1. Reprezentarea schematică a prototipului ANSPEC-PRO folosit pentru măsurarea durerii prin test termal*

Testele de presiune la rece sunt de obicei realizate la temperaturi cuprinse între 1-15°C, conform studiilor [8,17,18,19]. Pentru stabilirea celei mai scăzute temperaturi posibile pe care majoritatea voluntarilor ar putea-o tolera, au fost efectuate teste pilot cu subiecții. A rezultat că pragul minim de durere la rece obținut pentru toți voluntarii prin scufundarea mâinii în apă cu gheață este 16°C.

Ipotezele testate în acest protocol sunt:

1. bioimpedanța pielii crește cât timp voluntarul are una dintre mâinile sale scufundate în apă cu gheață din cauza schimbării noului mediu și impactului cu temperatura scăzută,
2. impedanța lichidului extracelular este dependentă de fiecare individ după ce se atinge pragul durerii.

Protocolul a fost conceput pentru o durată totală de 6 minute și s-a desfășurat în interior, după cum urmează: participanții au fost rugați să stea pe un scaun și să-și scufunde mâna (de la degete până la încheietura mâinii) în apa cu gheață. În scopul măsurării continue a temperaturii, a fost utilizat un termometru specific pentru lichid. Achiziția datelor presupune măsurarea impedanței pielii palmare a voluntarului timp de 4 minute, în timp ce cealaltă mână este scufundată în apă la 16°C. Temperatura apei a fost menținută cu o marjă de eroare de 1°C față de valoarea țintă prin administrarea de gheață suplimentară sau apă caldă, după cum este necesar. După 4 minute, voluntarul și-a îndepărtat mâna și măsurătorile continuă încă 2 minute pentru a determina un nivel de referință al impedanței evaluate atunci când nu este aplicat niciun stimul termic. În ultimele 2 minute de măsurători, voluntarul stă în aceeași poziție și nu se mișcă, pentru a nu afecta măsurătorile.



Fig. 2. Experimentul de măsurare a durerii a) plasarea electrozilor pe palma voluntarului și dispozitivul ANSPEC-PRO b) plasarea mâinii în apă cu gheață la 16°C.

### Activitatea 1.2. Realizarea măsurătorilor și analiza datelor

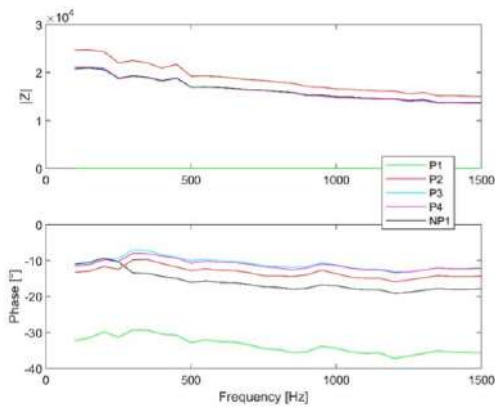
Măsurătorile conform protocolului dezvoltat la Activitatea 1.1 s-au realizat pe 8 voluntari. Tabelul 1 prezintă informații biometrice ale fiecărui subiect.

Nr.	Informații biometrice			
	Vârstă (ani)	Greutate (kg)	Înălțime (m)	Sex
1	31	68	1.67	M
2	23	68	1.80	M
3	27	65	1.70	M
4	25	62	1.82	F
5	23	70	1.80	F
6	23	68	1.79	F
7	23	53	1.54	F
8	29	63	1.70	F

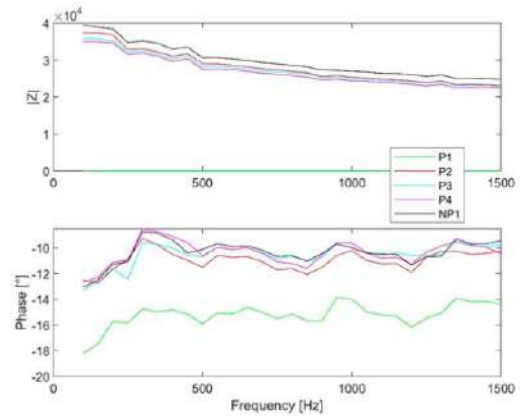
Tabelul 1. Detalii despre voluntari

Pentru caracterizarea rezultatelor, impedanța este calculată și trasată în funcție de frecvență, prin intermediul părților sale reale și imaginare la fiecare 60 de secunde. În plus,

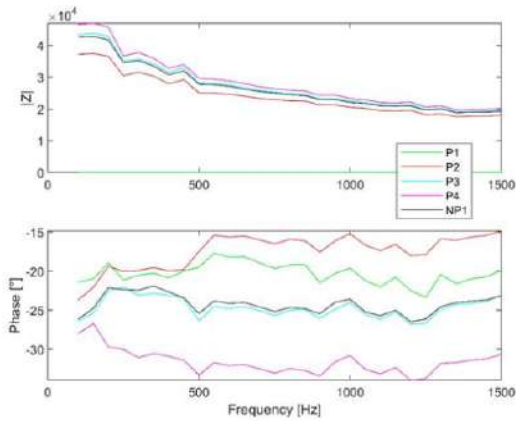
impedanța complexă este apoi normalizată și analizată pe interval de durere (P) sau fără durere (NP), ca răspuns la excitațiile nociceptorilor. Datele înregistrate au fost post-procese și analizate în MATLAB versiunea R2020b, iar rezultatele sunt prezentate mai jos. Răspunsul frecvențial individual al impedanței normalizate evaluate pentru intervalele „durere”/„fără durere aplicată” pentru fiecare voluntar este prezentat în Fig 3.



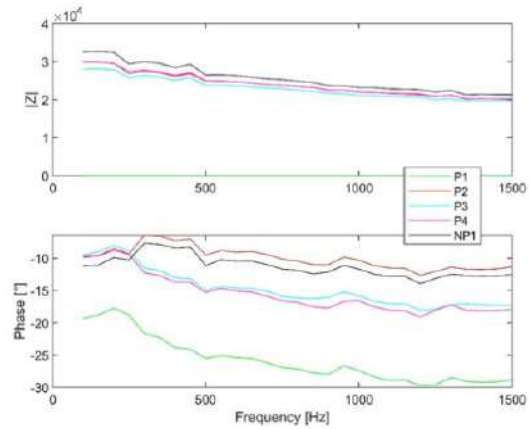
a) *Voluntarul #1*



b) *Voluntarul #2*

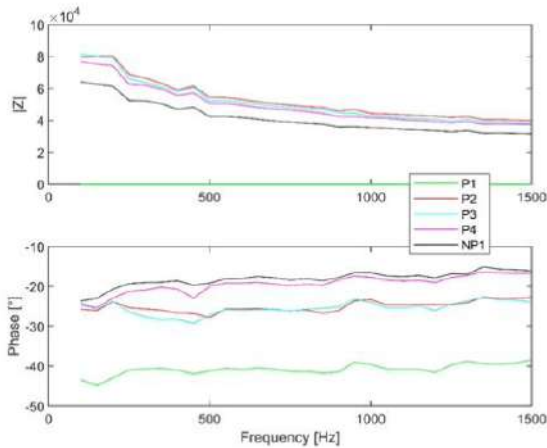


c) *Voluntarul #3*

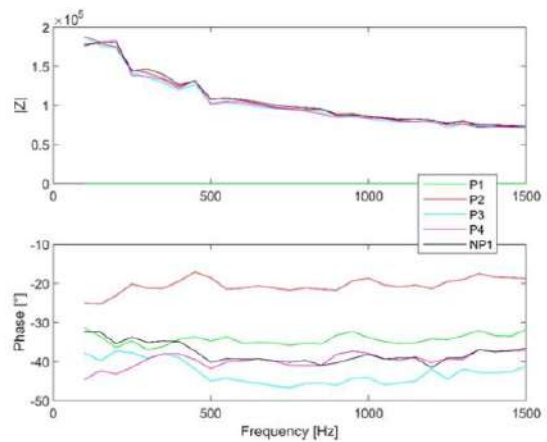


d) *Voluntarul #4*

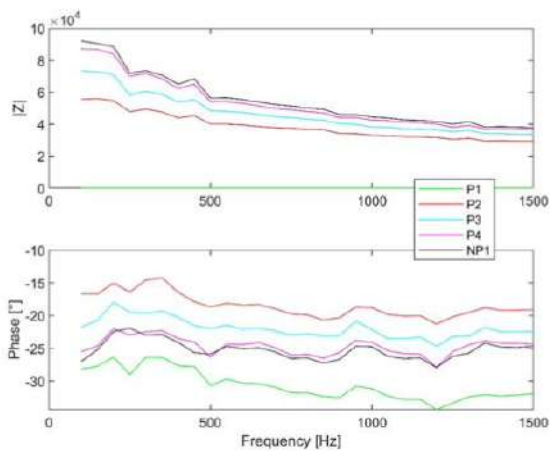




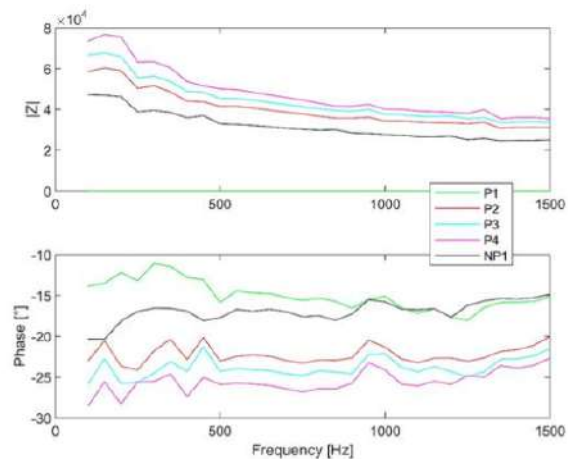
e) Voluntarul #5



f) Voluntarul #6



g) Voluntarul #7



h) Voluntarul #8

Fig. 3. Valorile absolute ale impedanței măsurată cu ANSPEC-PRO, evaluată în prezența (P)/lipsa (NP) stimulului termal pe 8 voluntari

După analizarea rezultatelor, se observă că bioimpedanța crește în timp atunci când voluntarul are una dintre mâini scufundate în apă cu gheață. Bioimpedanța crește treptat de la primul interval de durere până la al treilea, în timp ce pentru al patrulea interval de durere este mai scăzută, posibil pentru că voluntarul se obișnuiește cu stimulul durerii. În acest caz se mai poate observa că intervalul fără durere care urmează intervalelor de durere are și valori similare celorlalte intervale de durere, ceea ce înseamnă că există latență și se obține efect rezidual de durere/memorie.

## Bibliografie

1. Shieh J. S.; Dai C. Y.; Wen Y. R.; W. Z. Sun, A novel fuzzy pain demand index derived from patient-controlled analgesia for postoperative pain. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007, vol. 54, pp. 2123-2132.
2. Yang G.; Jiang M.; Ouyang W.; Guangchao J.; Rahmani A.; Liljeberg P.; Tenhunen H., IoT-based Remote Pain Monitoring System: from Device to Cloud Platform. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017, pp. 2168-2194, DOI: 10.1109/JBHI.2017.2776351.
3. Woessner J., Overview of Pain: Classification and Concepts, *Weiner's Pain Management: a Practical Guide for Clinicians*, 2006, pp. 35-48.
4. Thienhaus O.; Cole B. E., The classification of pain, *Pain Management: a Practical Guide for Clinicians*, Sixth Edition, 2000, pp. 27-36, CRC Press.
5. Cole B.E., Pain Management: Classifying, Understanding and Treating Pain – Clinical Review Article, *Hosp Physician*, 2002, pp. 23-30.
6. Shieh J. S.; Dai C. Y.; Wen Y. R.; W. Z. Sun, A novel fuzzy pain demand index derived from patient-controlled analgesia for postoperative pain. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007, vol. 54, pp. 2123-2132.
7. McCaffery M.; Pasero C. L., Pain ratings: the fifth vital sign. *Am J Nurs.* 1997, vol. 97, pp. 15.
8. Jonckheere J. D.; Bonhomme V.; Jeanne M.; Boselli E.; Gruenewald M.; Logier R.; Richebé P., Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform.* 2015, vol. 10, pp. 95-101.
9. "Pain Monitoring Device: PMD-200™", MEDASENSE pain intelligence. Available online: <https://www.medasense.com/pain-monitoring-device-pmd-200-medasense-biometrics-ltd/>.
10. "IDMED". Available online: <https://www.idmed.fr/en/>.
11. "BIS VIEW™ Monitoring System - Service information manual". <http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc225593.00.pdf?contentType=application/pdf>.
12. "Introducing: NeuroSENSE® Monitor". (NeuroWave). Available online: [http://www.neurowavesystems.com/pdfs/NeuroSENSE\\_Brochure\\_July2013.pdf/](http://www.neurowavesystems.com/pdfs/NeuroSENSE_Brochure_July2013.pdf/).
13. "GE Healthcare". Available online: [https://clinicalview.gehealthcare.com/download.php?obj\\_id=318](https://clinicalview.gehealthcare.com/download.php?obj_id=318).
14. "ANI – Analgesia Nociception Index". (MDMS - MDoloris Medical Systems). Available online: <https://www.mdoloris.com/technologies/ani-analgesia-nociception-index/>.
15. Copot D.; Ionescu C., Data-driven identification of nociceptor stimulation effects in skin impedance in awake individuals, *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019, vol 66, no.3, pp. 718-726.

16. R.Pintelon R; Schoukens J., System Identification: a frequency domain approach, 2001, Wiley-IEEE Press.
17. Arendt-Nielsen L.; Chen, A. C., Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin.* 2003, vol. 33, pp. 259-238.
18. Tilley P.; Bisset L., The Reliability and Validity of Using Ice to Measure Cold Pain Threshol. *Biomed Res Int.* 2017, DOI: 10.1155/2017/7640649.
19. Dubin A. E.; Patapoutian A., Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010, vol. 120, pp. 3760-3772.

### **Diseminarea rezultatelor**

Toate activitățile menționate în planul de realizare pentru întreg proiectul au fost realizate în proporție de 100%.

Rezultate estimate (menționate pentru anul 2020)	Rezultate realizate în anul 2020
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 lucrari publicate in reviste ISI Q1 (factor de impact cumulat= 10.31)</li> </ul>

### **Lucrări publicate, în recenzie și în curs de publicare**

1. R. A. C. Diaz, M. Ghita, D. Copot, I. R. Birs, C. Muresan and C. Ionescu (2020), "Context Aware Control Systems: An Engineering Applications Perspective," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 215550-215569, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3041357 (**ISI impact factor 3.367**)
2. M. Ghita, M. Neckebroek, C. Muresan and D. Copot (2020), "Closed-Loop Control of Anesthesia: Survey on Actual Trends, Challenges and Perspectives," in *IEEE Access*, vol. 8, pp. 206264-206279, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3037725 (**ISI impact factor 3.367**)
3. Ghita, M.; Neckebroek, M.; Juchem, J.; Copot, D.; Muresan, C.I.; Ionescu, C.M. (2020), Bioimpedance Sensor and Methodology for Acute Pain Monitoring, *Sensors*, 20 (23), 6765. <https://doi.org/10.3390/s20236765> (**ISI impact factor 3.576**)

Dr. Clara M. Ionescu